

令和 2 年 5 月 27 日現在

機関番号：14101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K20387

研究課題名(和文)腸内細菌を基盤にしたimmunoparalysisの病態形成と治療法に関する検討

研究課題名(英文)Study on pathogenesis and treatment for immunoparalysis based on enterobacteria

研究代表者

伊藤 亜紗実(Ito, Asami)

三重大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80740448

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：腸内細菌が生体の免疫機能を調節して各種炎症性疾患の発症に関連することに着目し、敗血症急性期のSIRSから晩期のImmunoparalysisへ移行する際の腸内細菌の変動を解析し、腸内細菌を利用して低下した免疫機能を賦活できるか盲腸結紮穿孔刺(CLP)敗血症モデルマウスでの腸内細菌の変動解析を用いて解析を行った。さらにICUに入室した敗血症と敗血症以外のSIRSを来す患者の患者重症度スコア(SOFA・APACHEII)と血中のPD-L1、PD-L2との関係を解析した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

敗血症の免疫麻痺の病態では、アポトーシスの発生、Treg細胞の割合の増加が含まれる。さらにアポトーシスの著しい増加が敗血症性ショック患者で測定され、さらにT細胞および単球上のPD-1発現のアップレギュレーションが伴っている。本研究では免疫麻痺に着目し敗血症急性期のSIRSから晩期のImmunoparalysisへ移行する際にPD-1/PD-L1の関与が敗血症の免疫麻痺に関与しているかことを検討した。さらに、血液脳循環(免疫脳循環)に着目して、sPD-L1と臓器障害の発生率に相関がないか検討した。

研究成果の概要(英文)：We analyzed the changes in intestinal bacteria during the transition from SIRS in the acute phase of sepsis to immunoparalysis in the late phase, as we focus on the fact that intestinal bacteria regulate the immune function of the body and are involved in the development of various inflammatory diseases. To identify the hypothesis that the internal bacteria activates the decreased immune function, we study the intestinal bacteria in a cecal ligation and puncture (CLP) sepsis model mouse. Furthermore, we investigated the relationship between the patient severity score (SOFA / APACHEII) and soluble PD-L1/L2 in critical patients with sepsis or without sepsis.

研究分野：敗血症

キーワード：敗血症 免疫麻痺 腸内細菌叢 PD-L1/L2

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

敗血症急性期で見られる向炎症性サイトカインストームは全身性炎症反応症候群 (SIRS) を誘導する。敗血症の死亡のおよそ30%はこの時期であるが、近年の医療技術の発達により初期の死亡率は減少傾向である。

一方で敗血症晩期には抗炎症性サイトカインが過剰になり、生体の免疫系が著しく抑制される病態 (immunoparalysis) を招く。Immunoparalysis 状態の生体は敗血症から離脱したように見えるが、難治性感染性合併症や多臓器不全により致命的病態に陥る危険性があり敗血症死亡者の70%は晩期による死亡である。そのため、敗血症の免疫麻痺の状態における免疫機能の回復が極めて重要であるが、immunoparalysis の病態の解明、および治療手段はほとんど確立されていない。

## 2. 研究の目的

免疫麻痺の病態では、アポトーシスの発生、Treg 細胞の割合の増加が含まれる。さらにアポトーシスの著しい増加が敗血症性ショック患者で測定され、さらに T 細胞および単球上の PD-1 発現のアップレギュレーションが伴っている。本研究では免疫麻痺に着目し敗血症急性期の SIRS から晩期の Immunoparalysis へ移行する際に PD-1/PD-L1 の関与が敗血症の免疫麻痺に関与しているか検討する。

さらに、血液脳循環 (免疫 脳循環) に着目して、sPD-L1 と臓器障害の発生率に相関がないか検討する。

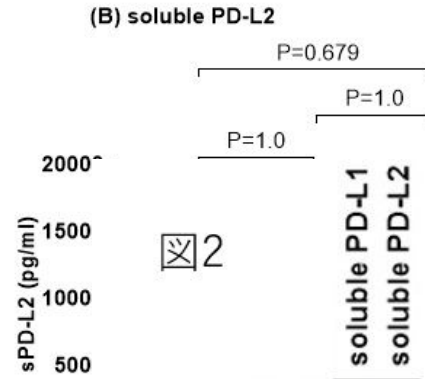
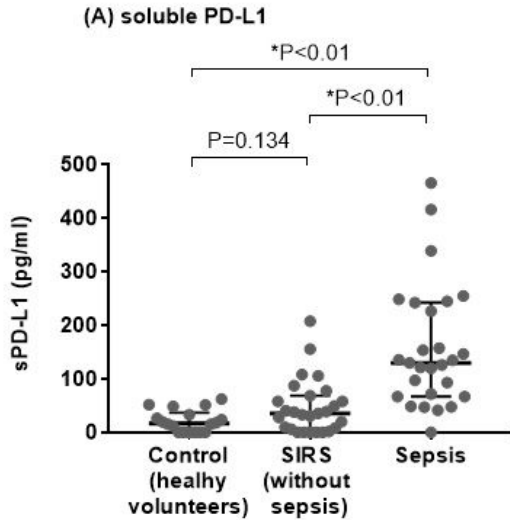
## 3. 研究の方法

ICU に入室した患者で同意を得た患者から採血を行った。A 群: 27人の SIRS 患者 (敗血症なし)、B 群: 27人の敗血症患者、C 群: 18人の健康成人の3群で血液中の PD-L1/L2 の血中濃度を ELISA キットにて測定した。さらに PD-L1/L2 の血中濃度と臓器障害との相関を検討した。

## 4. 研究成果

(1) 血中の PD-L1 は B 群 (敗血症あり) は A 群 (敗血症なし) および C 群 (コントロール群) と比較して有意に血中 PD-L1 濃度が増加していた。一方で血中の PD-L2 濃度は 3 群間で差は認めなかった (図1)

図1

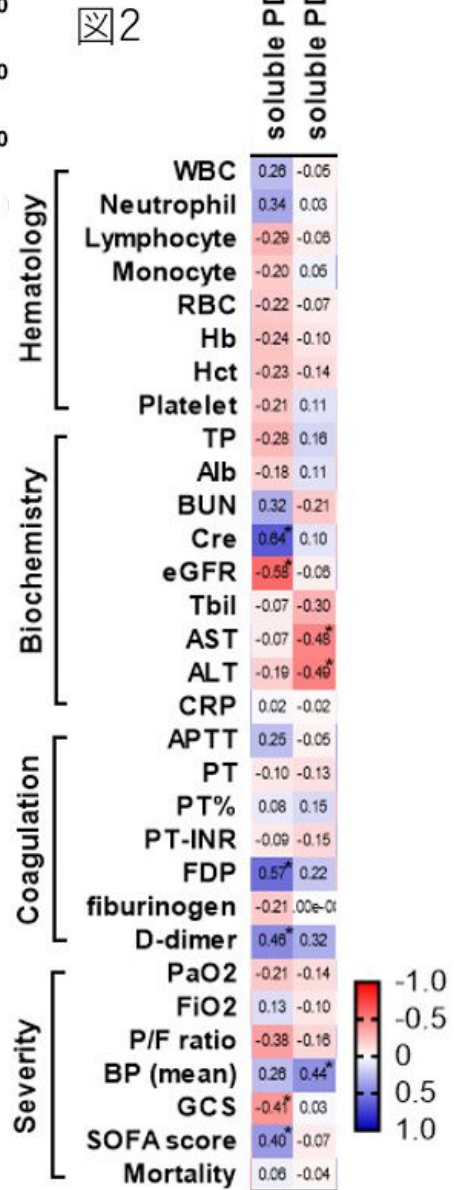


(2) 敗血症患者では血中のPD-L1濃度が上昇している。我々はPD-L1濃度と易感染性、臓器障害の程度を確認した。その結果、PD-L1の濃度が高いほど腎機能障害(相関係数R=0.64)、意識障害(GCSスコア、R=-0.41)の悪化を認めていた。また、凝固因子に着目するとFDP(R=0.57)やD-dimer(R=0.46)の増加はPD-L1の血中濃度の増加と相関していた。さらに患者の臓器障害の程度をモニターするSOFAスコアとPD-L1の血中濃度も相関していた(R=0.4)。(図2)

(結語)

これらの結果は敗血症における多臓器不全にPD-L1の免疫麻痺のシステムが関与していることを示唆する。

さらにPD-L1が意識障害の低下と相関していることから、敗血症で認められる意識の変容にも関与している可能性があり、免疫系と神経系のPD-1/PD-L1を介した連携が示唆された。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Soe Zay Yar, Prajuabjinda Onmanee, Myint Phyo Kyaw, Gaowa Arong, Kawamoto Eiji, Park Eun Jeong, Shimaoka Motomu	4. 巻 512
2. 論文標題 Talin-2 regulates integrin functions in exosomes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 429 ~ 434
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.03.027	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kawamoto Eiji, Nago Nodoka, Okamoto Takayuki, Gaowa Arong, Masui-Ito Asami, Sakakura Yosuke, Akama Yuichi, Soe Zay Yar, Prajuabjinda Onmanee, Darkwah Samuel, Appiah Michael G., Myint Phyo Kyaw, Obeng Gideon, Park Eun Jeong, Imai Hiroshi, Shimaoka Motomu	4. 巻 511
2. 論文標題 Anti-adhesive effects of human soluble thrombomodulin and its domains	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 312 ~ 317
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.02.041	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kawamoto Eiji, Masui-Ito Asami, Eguchi Akiko, Soe Zay Yar, Prajuabjinda Onmanee, Darkwah Samuel, Park Eun Jeong, Imai Hiroshi, Shimaoka Motomu	4. 巻 52
2. 論文標題 Integrin and PD-1 Ligand Expression on Circulating Extracellular Vesicles in Systemic Inflammatory Response Syndrome and Sepsis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 SHOCK	6. 最初と最後の頁 13 ~ 22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SHK.0000000000001228	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ito A, Enokiya T, Kawamoto E.	4. 巻 24;4
2. 論文標題 Two cases of life-threatening arrhythmia induced by risperidone: evaluation of risperidone and 9-hydroxy-risperidone concentrations.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Acute Med Surg.	6. 最初と最後の頁 341-343
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ams2.277	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Masui-Ito A, Okamoto R, Ikejiri K, Fujimoto M, Tanimura M, Nakamori S, Murata T, Ishikawa E, Yamada N, Imai H, Ito M.	4. 巻 96(29)
2. 論文標題 Tocilizumab for uncontrollable systemic inflammatory response syndrome complicating adult-onset Still disease: Case report and review of literature.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Medicine (Baltimore)	6. 最初と最後の頁 e7596
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.0000000000007596.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計1件

1. 著者名 亀田徹、木村昭夫、伊藤亜紗実、川本英嗣、今井寛、児玉貴光、山口嘉一、野村岳志、本多英喜、神山直久、紺野啓、尾本きよか、長沼裕子、石田秀明、丹保亜希仁、鈴木昭広、二階哲朗、福原信一、濱野雄二郎、山田直人ら	4. 発行年 2018年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 361
3. 書名 救急超音波テキスト : point of careとしての実践的活用法	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	川本 英嗣  (Kawamoto Eiji)		